UEBER DIE

ABSORPTION VON ALKALOIDEN

IN VERSCHIEDENEN ORGANEN

DES

LEBENDEN THIERKÖRPERS.

(AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG.)

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

VORGELEGT VON

SAMUEL JUSSEWITSCH,

CAND. MED.

AUS IWANOWSKOE (RUSSLAND).

WÜRZBURG

DRUCK & VERLAG DER STAHEL'SCHEN UNIVERS.-BUCH- & KUNSTHANDLUNG.

1886.

REFERENT: HERR UNIVERSITÄTS-PROFESSOR Dr. LEUBE.

Von *Schiff* rührt die erste Mittheilung darüber her, dass Alcaloide (wie Morphin, Nicotin) einen wesentlichen Theil ihrer Wirkung verlieren, wenn sie zuerst das Pfortadergebiet der Leber durchwandern. Es soll also ein wesentlicher Unterschied in der Wirkung eines Alcaloides hervortreten, je nachdem man dasselbe subcutan (intravenös) oder per os beibringt. Im letzteren Falle soll die Wirkung abgeschwächt und auch qualitativ verändert sein. Klar und leicht durch Experimentalkritik zu prüfen, ist der erste Theil des obigen Satzes, dass die Alcaloide, wenn sie den Pfortaderkreislauf durchwandern müssen, quantitativ schwächer wirken. Der zweite Theil von *Schiff*'s Hypothese, dass eine qualitative Aenderung in der Wirkung beim Durchwandern des Leberkreislaufes eintrete, ist einstweilen experimenteller Kritik so schwer zugängig, dass wir nur der literarischen Vollständigkeit halber diese Behauptung erwähnen wollen.

Diese Verschiedenartigkeit in der Intensität der Wirkung eines Giftes, je nach der Applicationsstelle ist übrigens vom Curare schon längst bekannt und auch ausreichend erklärt. Wir wissen, wie verhältnissmässig kleine Mengen des bekannten Pfeilgiftes bei subcutaner oder intravenöser Injection die schweren characteristischen Veränderungen in der Functionirung der quergestreiften Musculatur hervorrufen, während viel grössere Mengen bei Application per os gut vertragen werden. Die vollständig ausreichende von *L. Hermann* gegebene Erklärung für diese Thatsache ist die, dass es bei der Wirkung eines Giftes (hier des Curarin) auf die jeweilig im Blute circulirende absolute Menge ankomme.

Die Resorption des Curare vom Magen aus geschieht so langsam und die Wiederausscheidung durch die Nieren so rasch,

dass die jemals in der Säftemasse circulirende absolute Menge zu gering ist, um stärkere Aenderungen in der Functionirung der Theile hervorzubringen, welche vorzugsweise vom Curare beeinflusst werden.

Anders ist dies bei der subcutanen Injection, wo auf einmal die ganze applicirte Menge in den Säftestrom gelangt.

Diese Erklärungsart ist so plausibel und mit bekannten Thatsachen im guten Einklang befindlich, dass man ohne weitere wissenschaftliche Skrupel sie auch auf die von *Schiff* beobachtete Thatsachen per analogiam übertragen könnte.

Nun rührt von *Jacques* und *Héger* die merkwürdige aus Versuchen gefolgerte Angabe her, dass Alcaloide, beim Passiren mit dem Blutstrom von bestimmten Organen festgehalten, absorbirt werden.

Diese Mittheilungen finden sich bei *Jacques:* Essai sur la localisation des alcaloides dans le foie und bei *Héger:* Notice sur l'absorption des alcaloids dans le foie, les poumons et les muscles: Journal de Médecine, chirurgie et de pharmacologie. Bruxelles 1877 T. 65.

Beide geben an, dass beim Durchleiten von Blut, das mit Alcaloidlösung versetzt ist, durch Leber und durch andere Organe, von den zugesetzten Alcaloiden ein wesentlicher Theil in der Leber zurückgehalten, d. h. durch nachfolgendes Einleiten von alcaloidfreiem Blut nicht mehr ausgespühlt werden könne.

Eine Erklärung dieser als richtig vorausgesetzten Beobachtung ist von *Kunkel* versucht worden in einem Aufsatze, der im 5. Band der Zeitschrift der physiologischen Chemie erschienen ist (pag. 40 ff. über Vorkommen von Eisen nach Blutextravasation). Die Alcaloide besitzen ja bekanntlich die ihnen eigenartige Reaction, dass ihre Salze relativ leicht, die freien Alcaloide dagegen sehr schwer oder gar nicht in Wasser löslich sind. Daher die gewöhnliche Art ihrer Isolirung, dass man die wässerige Salzlösung mit kohlensaurem oder Aetznatron alkalisch macht und das so ausgefällte Alcaloid mit Chloroform oder Fuselöl oder anderen passenden Lösungsmitteln ausschüttelt. Das durch den Alkalizusatz ausgefällte Alkaloid (daher Trübung der vorher klaren Lösung) wird durch die beschriebenen Flüssigkeiten aufgenommen und bleibt nach dem Verdunsten in fester Form zurück. Da das lebende Blut durch kohlensaures Natron alkalisch reagirt, so kann man an eine Ausfällung des in den Thierkörper

eingeführten Alkaloidsazes in der Blutbahn denken. Feste Partikelchen nämlich, die in den Blutkreislauf gelangt sind, werden aus demselben innerhalb kurzer Zeit vollständig eliminirt. Es liegen darüber experimentelle Untersuchungen von *Ponfick, Hofmann* und *Langerhans* (Virchow's Archiv B. 48) vor, die in der jüngsten Zeit eine Bestätigung und theilweise Erweiterung durch Untersuchungen von *W. Siebel* im hiesigen pharmakologischen Institute erfahren haben (Virchow's Archiv Bd. 104). Der Modus, wie der Organismus sich der ihm fremden Partikelchen entledigt, ist im Allgemeinen der, dass diese Theilchen von weissen Blutkörperchen umschlossen (gefressen) und durch diese letzteren aus der Blutbahn hinausgeschafft werden. Nur die Leber macht hievon eine wesentliche Ausnahme, insofern als an der Oberfläche ihres reichen Capillargebietes die eingeführten Fremdkörperchen selbst hängen bleiben, gleichsam an der Endothel-Wand festkleben, so dass bei artificieller Zufuhr von feinst suspendirten Partikelchen in die Blutbahn nach wenigen Stunden die Leber den grössten Theil in sich aufgenommen und festgehalten hat. Bei mikroskopischer Untersuchung erkennt man mit aller Bestimmtheit, wie an der Innenfläche der Endothelien der Pfortadercapillaren massenhaft die feinsten Partikelchen ohne Verlegen des Lumens festhaften. Diese Erfahrungen zusammen genommen lassen wohl den Analogieschluss auf den ersten Blick zu, dass Alkaloidsalze in den Thierkörper eingeführt in der oben angegebenen Weise im Blute zersetzt und dass die ausgeschiedenen Alkaloide wenigstens zum guten Theile in der Leber festgehalten werden.

Gegen diese Beweisführung, die die oben citirten Behauptungen von *Jacques* und *Héger* auf eine breitere Basis gut begründeter physiologischer Erkenntnisse stellen würden, lassen sich sofort die folgenden schwer wiegenden Bedenken geltend machen.

Zum ersten wird die Absorption auch solcher Gifte durch die Leber behauptet, die als freie Alkaloide eminent leicht in Wasser löslich sind, wie z. B. das Nicotin. Hier müsste man auf die eben von uns versuchte Erklärungsweise von vorneherein verzichten. Sodann ist es immerhin eine nicht ganz zweifelsfreie Analogisirung, die Fällung der Alcaloide auch im Blute anzunehmen.

Weiterhin steht die Thatsache ausser allen Zweifel fest, das artificiell der Blutbahn zugeführte Fremdkörperchen in der Leber sehr lange Zeit, mindestens mehrere Tage, festgehalten werden, während die Entgiftung eines mit starker Alkaloiddosis vergifteten Thieres in verhältnissmässig kurzer Zeit erfolgt.

Endlich, und das war für unsere Versuche die ausschlaggebende Ueberlegung, ist auch die Löslichkeit der freien Alkaloide in alkalisch reagirendem Wasser immerhin so gross, dass bei überschlägiger Berechnung des gesammten Blutplasmas als Lösungsmittel für das eingeführte Gift entweder gar keine oder nur eine minimale Ausscheidung freien Alkaloids im Körper stattfinden könnte, bei Verabreichung der Dosen, von denen noch eine specifische Veränderung im Thierkörper angenommen wird. Die oben gegebene Erklärungsart der absorbirenden Wirkung der Leber und anderer Organe für die Alkaloide ist darum bei näherer Kritik absolut zurückzuweisen.

Jede andere Erklärung aber für die *Héger*'schen Behauptungen setzt sehr complicirte Annahmen voraus, die dann ihrerseits wieder zu unannehmbaren Folgerungen führen.

Da uns nun bei genauerer Durchsicht der von *Héger* eingeführten Versuchsbedingungen Zweifel an der Richtigkeit der aus den Experimenten gezogenen Schlüsse kamen, wurde eine Reihe eigener Versuche über die vorliegende Frage von mir im pharmakol. Institute der Würzburger Hochschule angestellt.

Der Versuchsplan war der:

Den Thieren wurde ausnahmslos das Gift durch subcutane Injection unter die Rückenhaut beigebracht. Es wurden nun zunächst zwei Kaninchen mit starken Dosen von Atropinum sulfuricum vergiftet, dann die Organe nach dem spontan eingetretenen Tode, wie sie waren in toto der chemischen Untersuchung unterworfen. Untersucht wurden Herz und Lunge (zusammen), Leber, Harn, Nieren, Gehirn und Rückenmark, Muskelmassen. Die Untersuchung geschah auf folgendem Wege: Die verriebenen Organe wurden mit Alkohol unter Zusatz von Weinsäure auf dem Wasserbade bis etwa 60° einige Zeit digerirt, nach dem Erkalten filtrirt, aus dem Filtrat der Alkohol bei niedriger Temperatur verjagt, aus dem mit kohlensauren Natron alkalisch gemachten Rückstand wurde das Atropin durch Aether ausgeschüttelt. Nachdem ich mich, durch zahlreiche Controlversuche von der Zuverlässigkeit der Methode überzeugt hatte, wurde

der Nachweis des Atropins mit dem Rückstand des Aetherauszugs (ganz oder theilweise) nach der Vitali'schen Methode geführt. (Zusatz einiger Tropfen rauchender Salpetersäure, Abrauchen, Zusatz alkoholischer Kalilauge: es tritt Violett-Färbung auf).

Bei diesen Experimenten zeigte sich ein Gehalt an Atropin in folgenden Organen nach dem Gehalt absteigend geordnet: Herz und Lunge, Leber, Harn, Nieren. — Gehirn und Rückenmark sowie die Muskeln gaben negatives Resultat.

Es fiel sofort bei diesen Untersuchungen auf, dass die Atropinreaction der verschiedenen Organe sich nach deren Blutgehalte ordnete. Die Organe wurden mit dem Blute, das sie bei der Autopsie enhielten, der chemischen Untersuchung unterworfen. Nun war das rechte Herz und die Vorhöfe prall mit Blut gefüllt, ebenso waren die Lungen stark bluthaltig. Im Pfortadergebiet war venöse Stauung. Es ergab sich darum von selbst die geänderte Versuchsanordnung, Organe von vergifteten Thieren vollständig zu entbluten und die entbluteten auf ihren Giftgehalt zu untersuchen. Diese Versuche wurden an Kaninchen in dieser Weise angestellt: 6—7 Stunden nach der Injection wurden in die A. Carotis und die V. jugularis externa des Kaninchens gegen das Herz zugerichtete Kanülen eingebunden. Durch Oeffnen der die Carotis zunächst verschliessenden Kanäle liess man das Thier, soweit es spontan anging, verbluten; floss das Blut kaum mehr, so wurde nun durch die V. jugularis externa angewärmte 0,6% Kochsalzlösnng in das Thier einfliessen lassen, bis aus der Carotis wieder fast helle Kochsalzlösung herauskam. Das erst gewonnene reine Blut und das zweite (ein Gemisch von Blut und Waschwasser) wurden getrennt aufgefangen und untersucht.

Die so blutleer gemachten Organe wurden wieder in derselben Weise, wie dies oben kurz angedeutet ist, auf Atropin untersucht. Dabei zeigte sich das merkwürdige Resultat, dass jetzt die Organe entweder vollständig oder nahezu frei von Gift waren.

Am sorgfältigsten wurde stets die Leber untersucht, weil von der die bestimmtesten Angaben über Alcaloidabsorption vorliegen. Gerade in der entbluteten Leber aber habe ich niemals Spuren von Atropin nachweisen können. Es wird also durch das Entbluten mit der physiologischen Kochsalzlösung das Atropin aus der Leber ausgespült, das heisst mir anderen Worten, das

Gift ist von vorneherein in dem Blute und nicht in den Elementartheilen der Leber vorhanden. Ich verweise hier besonders auf einen Versuch, der von Dr. *Siebel* angestellt worden ist. Beladet man die Leber eines Versuchsthieres durch Injection von fein geschlemmtem Zinnober in die Blutbahn, wie wir eben beschrieben haben, und spült dann die Leber durch injicirte Kochsalzlösung in die Pfortader aus, so gelingt es nicht, den Zinnober auszuspülen; es haften an der Innenwand der Endothelien die Zinnoberkörnchen fest an.

Nach den oben von uns entwickelten Ausführungen kann also das Alcaloid nicht in fester Form in der Leber zurückgehalten sein: sonst liesse es sich eben nicht ausspülen. Die beschriebenen Versuche zusammengenommen, ergeben wohl deutlich genug, dass das Atropin in der Leber nur im Blute steckt. Ganz im gleichen Sinne fiel die Untersuchung der übrigen Organe aus, und wenn noch ein Zweifel an der Richtigkeit der von uns gegebenen Versuchsauffassung möglich war, so löste den vollends die Untersuchung des gewonnenen Blutes. Das aus dem Thier gewonnene reine Blut liessen wir spontan gerinnen und dann noch, je nach Bedürfniss, 24—36 Stunden stehen, bis durch Contraction des Blutkuchens die grösste Menge des Serums ausgepresst war. Durch vorsichtiges Abgiessen wurde Serum und Blutkuchen möglichst sorgfältig getrennt und beide nun getrennt der Untersuchung auf Atropin unterworfen. Dabei ergab sich, dass das Serum immer äusserordentlich stark gifthaltig war. Der Blutkuchen war um so freier, je mehr er sich zusammengezogen und das Serum ausgepresst hatte. Ich fand in mehreren Fällen den Blutkuchen vollständig frei, nur einmal enthielt er Spuren von Atropin. Ich deute dieses Resultat ganz bestimmt in dem Sinne, dass im Blute das Atropin nur im Serum gelöst ist; was man im Blutkuchen findet, ist eben auf das noch nicht vollständig ausgepresste Serum zu beziehen. Mit anderen Worten, die Blutkörperchen haben kein besonderes Absorptionsvermögen für Atropin (und andere Alkaloide), und da im Grossen und Ganzen die Elementartheile des Organismus auf gewisse Eingriffe gleichartig reagiren, so halte ich den Analogieschluss für erlaubt, dass wohl die meisten Elementartheile des Organismus, also auch die Leberzellen, Muskelzellen, die Elementartheile der Lungen sich indifferent gegen das Atropin verhalten werden. In gleicher Weise wie das Atropin haben wir das Morphium zu Versuchen ver-

wendet mit der Einschränkung, dass wir nur vollständig mit Kochsalzlösung entblutete Organe der chemischen Untersuchung unterwarfen. Das Resultat dieser Versuche ist ganz gleichartig dem, das wir an den Atropinthieren gewonnen haben; auch hier ist wieder Leber und die übrigen entbluteten Organe vollständig frei von Morphium, das meiste befindet sich im Harn und im Blutserum. Den Nachweis des Morphiums haben wir nach den Angaben von *Otto* geführt. Als Farbenreaction haben wir die Rothfärbung der mit concentrirter Schwefelsäure abgedampften Lösung durch Salpetersäure benutzt. Bemerkt sei hier nur noch, dass uns der qualitative und auch der quantitative Nachweis des Morphiums im Harne ganz unzweideutig gelang. Wodurch dies gegenüber den negativen Erfolgen anderer Experimentatoren bedingt ist, ob die Grösse der Dosis, die kurze Dauer des Versuchs, die Natur des Pflanzenfressers dieses Resultat verursachen, ist nach den wenigen Versuchen, über die ich verfüge, nicht anzugeben.

Auffallend ist an meinen Versuchen gegenüber allen übrigen gewonnenen Ergebnissen der Fund von grossen Dosen von Morphium im Gehirn und Rückenmark. Da dieses Ergebniss ausserhalb der mir gestellten Aufgabe lag, bin ich demselben nach seiner näheren Bedeutung nicht weiter nachgegangen. Möglich ist, dass durch meine gerade für die Gehirnausspülung sehr ungünstige Versuchsanordnung Blut genug im Gehirn zurückgeblieben ist, um die gefundenen Alkaloidmengen nach dem bitter von uns gegebenen Modus zu erklären. Ausserdem waren beim Versuch 5[1]) in der Pia des verlängerten und des Rückenmarkes zerstreute stärkere Blutaustritte vorhanden (als Wirkung des Morphiums?), die allerdings im Versuche 6 fehlten. Möglich ist es immerhin, dass entsprechend der starken Wirkung auf Gehirn und Rückenmark in diesen Organen eine wirkliche Absorption von Morphium durch die Elementartheile selbst erfolgt. Indess sei ausdrücklich bemerkt, dass wir, auf Grund unserer Beobachtungen, diese Erklärung noch als eine vollkommen hypothetische auffassen.

Es ist endlich noch nothwendig, den auffallenden Unterschied, den *Heger* und wir bei unseren Untersuchungen erhalten haben, zu erklären. Nach genauer Einsichtsnahme von *Héger*'s Versuchs-

---

1) Siehe Anhang-Protokolle.

anordnung glauben wir, dass es ihm nicht gelungen ist, das gifthaltige Blut aus den Organen vollständig auszuspülen, dass der Erfolg seiner Versuche dadurch bedingt ist, dass er das Alkaloid in dem Blute dieser Organe fand. *Héger* verfuhr folgendermassen: Die Kanüle, die in der Pfortader eingebunden war, war mit einem T-Rohr in Verbindung, dessen beide Schenkel mit zwei Blutrecipienten in Verbindung standen. In dem einen dieser Recipienten war mit Gift versetztes Blut, in dem anderen gesundes, defibrinirtes Blut. *Héger* liess nun zuerst in die Leber eine bestimmte Menge Giftblut einströmen, und dieser Injection dann eine Nachspülung mit normalem Blute folgen. Er kannte den Giftgehalt des zuerst injicirten Blutes, bestimmte durch chemische Untersuchung den Giftgehalt des aus den Lebervenen abgeflossenen Blutes, das Deficit war durch die Leber absorbirt. —

Zu allererst haben wir Bedenken, dass die Ausspülung reichlich genug gewesen sei. Wenn man das Gebiet der Pfortadercapillaren übersieht, so erscheint die Aufgabe der vollständigen Leberausspülung sehr schwierig, denn ein wesentlicher Theil des Lebervolumens, beträchtlicher als bei irgend einem anderen Organe (vielleicht Milz und Knochenmark ausgenommen) sind Blutgefässe.

Bei Ausspülung mit Kochsalzlösung hat man in der Färbung des aus den Lebervenen Ausfliessenden ein Kriterium für die Vollständigkeit des Verfahrens. Bei Ausspülen mit Blut ist man natürlich, falls man nicht enorme Mengen nachfliessen lässt, immer auf die beiläufige Schätzung angewiesen. Die enormen Mengen fliessen aber nicht, weil eben bei all diesen künstlichen Durchleitungen ausgeschnittener Organe der Strom bald in's Stocken geräth.

Weiter ist uns aus *Héger*'s Angaben nicht klar, welche Blutart er zur Leberausspülung verwendet hat, seine Versuchsthiere waren Hunde. Dass er nur gleichartiges i. e. Hundeblut verwendet habe, gibt er nicht an. Ist Blut einer anderen Thierspecies verwendet worden, so ist von vorneherein klar, dass in der Leber schwere Blutkörperchen-Veränderungen und dadurch Verstopfungen einzelner Gebiete des Blutgefässsystems eintreten konnten und mussten; dass dieser störende Zwischenfall eine vollständige Leberausspülung unmöglich macht, ist selbstverständlich. Nun sprechen aber *Héger*'s Versuchsprotokolle selbst es

aus, dass solche Veränderungen in dem Lebergefässsystem vorgekommen sein müssen. Die Einströmungsgeschwindigkeit des Ausspülungsblutes nahm während des Versuches rapid ab: „die Leberoberfläche wurde glänzend gespannt, es entstand Oedem.“

Bei zwei gleichartig verlaufenen Versuchen fand *Héger* das eine Mal nur etwa die Hälfte, das andere Mal drei Fünftel des verwendeten Nicotins in dem ausgeflossenen Blute wieder.

Als nun in einem dritten Versuche *Héger* die geringe Menge seines Ausspülungsblutes mit kohlensaurem Natron verlängern musste, wodurch die Turgescenz und das Oedem der Leber ausblieb, fand er mehr als drei Viertel des verwendeten Nicotins in der Ausspülungsflüssigkeit wieder, ein Versuchsresultat, das aufs deutlichste für unsere Auffassung spricht. — Wir glauben, dass ähnliche Einwände wie die geschilderten, bei den übrigen Versuchen *Héger*'s überall anzubringen sind. Wir haben ohne Willkür die von ihm zuerst citirten herausgegriffen und mit seinen Worten dargestellt. Wir glauben darum als Resultat unserer Versuche den Satz aussprechen zu dürfen, dass die Leber für die von uns untersuchten Alkaloide, Atropin und Morphium (Morphium ist auch von *Héger* angewendet worden) ein besonderes Absorptionsvermögen nicht besitze, dass die Alkaloide in der Leber nur im Serum des eingeschlossenen Blutes gelöst vorkommen, dass auch im Blute das Serum und nicht die körperlichen Elemente etwa der Träger der Alkaloide sind. Ob nicht doch von bestimmten Elementarorganen eine chemische Bindung der Alkaloide erfolge, eine Annahme, die für die Erklärung der specifischen Alkaloidwirkung immer noch die plausibelste ist, vermögen wir durch unsere Versuche weder zu widerlegen noch zu beweisen. Nur das glauben wir behaupten zu dürfen, dass nicht die Leber und ebensowenig andere Organe gleich zu vielen Centigrammen Alkaloide in sich absorbiren, im gewissen Sinne an sich binden können.

Versuchsprotokolle.

1. Kaninchen. Organe bluthaltig untersucht, 0,12 gr Atropin subcutan injicirt. Am intensivsten war die Reaction mit der aus dem Herzen und der Lunge (zusammen untersucht) ausgemittelten Atropinmenge, dann kommt der Reihe nach: Leber, Harn, Niere. Negative Resultate haben Gehirn und Rückenmark, sowie auch Muskel ergeben.

2. Kaninchen wie erstes 950 gr Gewicht. 0,12 gr Atropin injicirt.

Herz und Lunge	37 gr	positiv
Leber	40 gr	„
Harn	35 gr	„
Niere	12 gr	„
Gehirn und Rückenmark	11 gr	negativ
Muskel	54 gr	„

Thiere, bei denen das Blut ausgespült war:

3. Kaninchen 955 gr 0,12 Atropin subcutan injicirt.

Herz und Lunge	30 gr	negativ
Niere	10 gr	Spuren
Harn	37 gr	0,001 gr Atropin
Muskel	61 gr	negativ
Gehirn und Rückenmark	10 gr	„
Reines Serum	14 gr	0,002 gr
Serum mit NaCl	46 gr	0,003 gr
Blutkuchen	13 gr	Spuren
Leber	79 gr	negativ.

4. Katze. 2670 gr 0,12 Atropin injicirt.

Leber	65 gr	negativ
Gehirn und Rückenmark	25 gr	„
Nieren	18 gr	Spuren
Lunge	30 gr	negativ
Muskel	160 gr	„
Herz	8 gr	„
Serum	44 gr	0,003 gr Atropin
Serum mit NaCl	50 gr	0,001 gr
Blutkuchen	18 gr	negativ.

5. Kaninchen. 1820 gr 0,1 gr Morphium subcutan injicirt.

Gehirn und Rückenmark	13 gr	0 002 Morphium
Leber	103 gr	negativ
Muskel	92 gr	„
Harn	45 gr	0,002 gr Morphium
Serum	17 gr	0,001 gr
Blutkuchen	32 gr	negativ.

6. Kaninchen. 1060 gr 0,1 gr Morphium subcutan injicirt.

Leber	95 gr	negativ
Gehirn und Rückenmark	11 gr	0,001 gr Morphium
Serum	26 gr	0,002 gr „ (annäh.)
Serum mit Na Cl	125 gr	0,003 gr „
Blutkuchen	25 gr	negativ.

Anhang.

Im Anhang will ich kurz einige Beobachtungen über die Vergiftungssymptome der mit gressen Atropinmengen vergifteten Thiere hinzufügen. Die Vergiftungserscheinungen und die Wirkungen des Atropins auf Kaninchen und Katzen boten so grosse Verschiedenheiten dar, dass eine kurze Darstellung von allgemeinerem Interesse ist.

Gemeinschaftlich zwischen den Bildern der Vergiftungserscheinungen dieser Thierarten ist nur die Mydriasis und die Störung in der Circulation und Respiration, die sich durch Beschleunigung der Herz- und Respirationsthätigkeit, äussert. Um den Unterschied der Vergiftungserscheinungen bei der Thierarten anschaulich zu machen, resümire ich kurz die Protocolle und zwar der Reihe nach, wie die Phänomene auf einander folgten.

Bei den Katzen:

Pupillenerweiterung schon 2—3 Minuten nach der subcutanen Injection von 0,1 Atropini sulfurici. Das Thier ist unruhig, die Ohren fühlen sich heiss an, bis 300 Herzschläge, bedeutende Beschleunigung der Respiration. Aufstossen und heftiges Erbrechen. Zuckungen in den hinteren Extremitäten. Plötzlich vielleicht $^3/_4$—1 Stunde nach der Injection stürzt das Thier auf dem Boden um, bekommt einen Anfall, begleitet von klonischen Krämpfen, ausgesprochene Erstickungserscheinungen, strahlartige Harnentleerung. Der Anfall dauert 2—3 Minuten, darnach liegt das Thier wie eine todte Masse da, vollständiges Aussetzen der Respiration etwa durch 1—2 Minuten. Das Thier erholt sich dann unter ganz langsamem Einsetzen flacher Respirationszüge. Schwache Herzschläge bis 180 in der Minute. Die Zuckungen fehlen. Das Thier fürchtet sich eine Bewegung zu machen. Jeder Versuch seitens der Beobachter, das Thier zu bewegen, ruft heftiges Schreien hervor; jede passive Bewegung scheint Schmerzen zu verursachen. Kurz nach dem Anfalle sind die hinteren Extremitäten vorübergehend gelähmt. Die Herzsehläge fangen wieder an frequenter zu werden; stridoröses Athmen. Zittern des Thieres; die Zuckungen der Extremitäten werden häufiger bis 8 in einer Minute. Erhöhung der Reflexthätigkeit.

Eigenthümliches steifes Gehen, Bewegungen wie bei Störungen der Coordination. Das Thier bekommt wieder einen erneuerten Anfall, doch sind die Krämpfe und Convulsionen viel stärker; wiederum Erstickungserscheinungen, strahlartige Harnentleerung. Stadium des Respirationsstillstandes; dann verlangsamte Herz- und Respirationsaction. Doch auch diesmal erholt sich das Thier.

Alle Katzen haben dasselbe Bild der Vergiftung ergeben, nur die Zahl der Anfälle variirt: ein Thier hat zwei solche, das andere drei Anfälle durchgemacht, ja ein Thier hat vier Anfälle überstanden.

Alle Katzen, die per Kilo 0,05 Atropini sulfurici erhielten, haben sich erholt, sind mit dem Leben ohne jede bleibende Schädigung davongekommen.

Die Protokolle bei den Kaninchen sind sehr kurz:

Mydriasis, vorübergehende Injection der Ohrgefässe, bis 250 Herzschläge, beschleunigte Respiration. Von 9 Uhr Morgens bis 7 Uhr Abends keine wahrnehmbaren Erscheinungen: das Thier ist ruhig, bewegt sich willkürlich sehr leicht.

Alle Kaninchen sind in der dem Versuche folgenden Nacht gestorben. Die Dosis des Atropins war bei diesen Thieren extrem hoch —0,09 per Kilo.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor *A. Kunkel* spreche ich hiemit für die mir stets erwiesene Unterstützung, sowie für das mir zur Verfügung gestellte Material, meinen aufrichtigsten Dank aus.